



# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## **COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 11 OCT. 2002

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

**Martine PLANCHE**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

|  |                      |  |                  |
|--|----------------------|--|------------------|
| <b>REMISSION</b><br>DATE <b>06 JUIL 2000</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0008793</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI<br>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>06 JUIL 2000</b>                                |                      | <b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b><br><br>ADIR ET COMPAGNIE<br>1, rue Carle Hébert<br>92415 COURBEVOIE Cedex   |                  |
| <b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> 9490 F1   |                      |  |                  |
| <b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie  |                      |  |                  |
| <b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>  |                      | <b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>  |                  |
| Demande de brevet  |                      | <input checked="" type="checkbox"/>  |                  |
| Demande de certificat d'utilité  |                      | <input type="checkbox"/>   |                  |
| Demande divisionnaire  |                      | <input type="checkbox"/>   |                  |
| Demande de brevet initiale   |                      | N° _____ Date ____/____/____   |                  |
| ou demande de certificat d'utilité initiale  |                      | N° _____ Date ____/____/____   |                  |
| Transformation d'une demande de brevet européen  |                      | <input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____  |                  |
| <b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b><br><br>Nouvelle forme cristalline $\alpha$ du sel de tert-butylamine du perindopril, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent |                      |  |                  |
| <b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>   |                      | Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |                  |
| <b>5 DEMANDEUR</b>   |                      | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»  |                  |
| Nom ou dénomination sociale  |                      | ADIR ET COMPAGNIE  |                  |
| Prénoms  |                      |  |                  |
| Forme juridique  |                      |  |                  |
| N° SIREN   |                      | . . . . .  |                  |
| Code APE-NAF   |                      | . . . . .  |                  |
| Adresse  | Rue                  | 1, rue Carle Hébert  |                  |
|  | Code postal et ville | 92415  | COURBEVOIE Cedex |
| Pays   |                      | FRANCE   |                  |
| Nationalité  |                      | FRANCAISE  |                  |
| N° de téléphone (facultatif)   |                      | 01.55.72.60.00   |                  |
| N° de télécopie (facultatif)   |                      | 01.55.72.72.13   |                  |
| Adresse électronique (facultatif)  |                      |  |                  |

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

|  |                      |  |                  |
|--|----------------------|--|------------------|
| REMIS <b>6 AVRIL 2000</b><br>DATE <b>75 INPI PARIS</b><br>LIEU<br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0008793</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI   |                      | Réservé à l'INPI   |                  |
| <b>Vos références pour ce dossier :</b><br><i>(facultatif)</i>   |                      | 9490 F1  |                  |
| <b>6 MANDATAIRE</b>  |                      |  |                  |
| Nom  |                      | JAGUELIN-GUINAMANT   |                  |
| Prénom   |                      | Sylvie   |                  |
| Cabinet ou Société   |                      | ADIR ET COMPAGNIE  |                  |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel  |                      |  |                  |
| Adresse  | Rue                  | 1, rue Carle Hébert  |                  |
|  | Code postal et ville | 92415  | COURBEVOIE Cedex |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i>  |                      | 01.55.72.60.00   |                  |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i>  |                      | 01.55.72.72.13   |                  |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i>   |                      |  |                  |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b>   |                      |  |                  |
| Les inventeurs sont les demandeurs   |                      | <input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée   |                  |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>  |                      | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)   |                  |
| Établissement immédiat ou établissement différé  |                      | <input checked="" type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>  |                  |
| Paiement échelonné de la redevance   |                      | Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Oui<br><input type="checkbox"/> Non  |                  |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>  |                      | Uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)<br><input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence): |                  |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes  |                      |  |                  |
| <b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br><br>Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT<br>Ingénieur Brevets |                      | <b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b><br>P. BERNOUIS<br>  |                  |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

|  |                             |                               |                    |
|--|-----------------------------|-------------------------------|--------------------|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)  |                             | 9490 F1                       |                    |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>  |                             | 000 87 93                     |                    |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)  |                             |                               |                    |
| Nouvelle forme cristalline $\alpha$ du sel de tert-butylamine du perindopril, son procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent   |                             |                               |                    |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>  |                             |                               |                    |
| ADIR ET COMPAGNIE<br>1, rue Carle Hébert<br>92415 COURBEVOIE Cedex   |                             |                               |                    |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                             |                               |                    |
| <b>Nom</b>   |                             | PFEIFFER                      |                    |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Bruno                         |                    |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 47, rue Ernest Renan          |                    |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 95320                         | SAINT LEU LA FORET |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                               |                    |
| <b>Nom</b>   |                             | GINOT                         |                    |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Yves-Michel                   |                    |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 8, quai Saint-Laurent         |                    |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 45000                         | ORLEANS            |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                               |                    |
| <b>Nom</b>   |                             | COQUEREL                      |                    |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Gérard                        |                    |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 192, rue de l'Eglise          |                    |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 76520                         | BOOS               |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                               |                    |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)   |                             | Courbevoie, le 6 juillet 2000 |                    |
| Sylvie HUBLIN-GUINAMANT<br>Ingénieur Brevets   |                             |                               |                    |

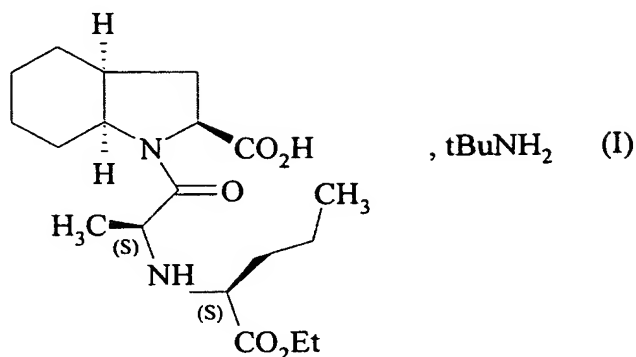
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

|  |                      |                                    |       |
|--|----------------------|------------------------------------|-------|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)  |                      | 9490 F1                            |       |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>  |                      | 0008793                            |       |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)  |                      |                                    |       |
| Nouvelle forme cristalline $\alpha$ du sel de tert-butylamine du perindopril, son procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent   |                      |                                    |       |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>  |                      |                                    |       |
| ADIR ET COMPAGNIE<br>1, rue Carle Hébert<br>92415 COURBEVOIE Cedex   |                      |                                    |       |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                      |                                    |       |
| Nom  |                      | BEILLES                            |       |
| Prénoms  |                      | Stéphane                           |       |
| Adresse  | Rue                  | 35, place de la Basse Vieille Tour |       |
|  | Code postal et ville | 76000                              | ROUEN |
| Société d'appartenance (facultatif)  |                      |                                    |       |
| Nom  |                      |                                    |       |
| Prénoms  |                      |                                    |       |
| Adresse  | Rue                  |                                    |       |
|  | Code postal et ville |                                    |       |
| Société d'appartenance (facultatif)  |                      |                                    |       |
| Nom  |                      |                                    |       |
| Prénoms  |                      |                                    |       |
| Adresse  | Rue                  |                                    |       |
|  | Code postal et ville |                                    |       |
| Société d'appartenance (facultatif)  |                      |                                    |       |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)<br/>DU (DES) DEMANDEUR(S)<br/>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)   |                      | Courbevoie, le 6 juillet 2000      |       |
| Sylvie JACQUIN-GUINAMANT<br>Ingénieur Brevets  |                      |                                    |       |

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril de formule (I) :



son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

- 5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

10 Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

- 15 Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté. Il était également important de pouvoir le synthétiser selon un procédé facilement transposable à l'échelle industrielle, et notamment sous une forme permettant une filtration et un séchage rapides. Enfin, cette forme devait être parfaitement reproductible, facilement formulée et suffisamment stable pour autoriser son stockage

prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

Le brevet EP 0 308 341 décrit un procédé de synthèse industrielle du perindopril. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention du perindopril sous une  
5 forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

La demanderesse a présentement trouvé qu'un sel particulier du perindopril, le sel de tert-butylamine, pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant notamment des caractéristiques intéressantes de filtration, de séchage et de facilité de formulation.

10 Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2  $\theta$ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

| Angle 2 $\theta$<br>(°) | Distance inter-réticulaire d (Å) | Intensité | Intensité relative (%) |
|-------------------------|----------------------------------|-----------|------------------------|
| 7,680                   | 11,50                            | 390       | 8,8                    |
| 8,144                   | 10,85                            | 230       | 5,2                    |
| 9,037                   | 9,78                             | 4410      | 100                    |
| 10,947                  | 8,08                             | 182       | 4,1                    |
| 13,150                  | 6,73                             | 82        | 1,9                    |
| 13,687                  | 6,46                             | 83        | 1,9                    |
| 14,627                  | 6,05                             | 582       | 13,2                   |
| 15,412                  | 5,74                             | 770       | 17,5                   |
| 16,573                  | 5,34                             | 1115      | 25,3                   |
| 17,357                  | 5,10                             | 340       | 7,7                    |
| 18,109                  | 4,89                             | 193       | 4,4                    |
| 19,922                  | 4,45                             | 306       | 6,9                    |
| 20,609                  | 4,31                             | 375       | 8,5                    |
| 21,412                  | 4,15                             | 226       | 5,1                    |
| 21,832                  | 4,07                             | 217       | 4,9                    |
| 22,158                  | 4,01                             | 483       | 11                     |



|        |      |     |      |
|--------|------|-----|------|
| 22,588 | 3,93 | 386 | 8,8  |
| 23,323 | 3,81 | 107 | 2,4  |
| 24,200 | 3,67 | 448 | 10,2 |
| 24,727 | 3,60 | 137 | 3,1  |
| 25,957 | 3,43 | 125 | 2,8  |
| 26,932 | 3,31 | 75  | 1,7  |
| 27,836 | 3,20 | 197 | 4,5  |
| 28,966 | 3,08 | 129 | 2,9  |
| 29,213 | 3,05 | 117 | 2,7  |

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète.

- 5
- Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé. Avantageusement, on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
  - La concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est préférentiellement comprise entre 70 et 90 g/l.
- 10
- Avantageusement, la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, préférentiellement entre 6 et 8°C/h, puis jusqu'à température ambiante.
  - La solution peut être avantageusementensemencée pendant l'étape de refroidissement
- 15
- à une température comprise entre 76 et 65 °C.
  - Le sel de tert-butylamine du perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous la forme de bâtonnets individualisés de 0,2 mm de long environ. Cette distribution homogène a pour avantage de permettre une filtration et un séchage particulièrement rapides et efficaces, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une

composition constante et reproductible, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

- La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent également contenir un diurétique comme l'indapamide.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- Diffractomètre Siemens D5005, détecteur à scintillations,
- Anticathode de cuivre ( $\lambda=1,5405 \text{ \AA}$ ), voltage 40 KV, intensité 40mA,
- Montage  $\theta$ - $\theta$ ,
- Domaine de mesures :  $5^\circ$  à  $30^\circ$ ,

- Incrémentation entre chaque mesure :  $0,02^\circ$ ,
- Temps de mesure par pas : 2s,
- Fentes variables :  $v6$ ,
- Filtre  $K\beta$  (Ni),
- 5 - Pas de référence interne,
- Procédure de zéro avec les fentes Siemens,
- Données expérimentales traitées avec le logiciel EVA (version 5.0).

**EXEMPLE 1 : Forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril**

125 g du sel de tert-butylamine du perindopril obtenu selon le procédé décrit dans le brevet  
10 EP 0 308 341 sont dissous dans 1,68 l d'acétate d'éthyle portés au reflux.

La température de la solution est ensuite ramenée à  $60^\circ\text{C}$  en 2h30, puis refroidie jusqu'à température ambiante.

Le solide obtenu est collecté par filtration.

*Diagramme de diffraction X sur poudre :*

15 Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant, avec l'intensité et l'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense).

| Angle 2 $\theta$ ( $^\circ$ ) | Distance inter-réticulaire d ( $\text{\AA}$ ) | Intensité | Intensité relative (%) |
|-------------------------------|---|-----------|------------------------|
| 7,680                         | 11,50   | 390       | 8,8                    |
| 8,144                         | 10,85   | 230       | 5,2                    |
| 9,037                         | 9,78  | 4410      | 100                    |
| 10,947                        | 8,08  | 182       | 4,1                    |
| 13,150                        | 6,73  | 82        | 1,9                    |
| 13,687                        | 6,46  | 83        | 1,9                    |
| 14,627                        | 6,05  | 582       | 13,2                   |
| 15,412                        | 5,74  | 770       | 17,5                   |
| 16,573                        | 5,34  | 1115      | 25,3                   |
| 17,357                        | 5,10  | 340       | 7,7                    |

|        |      |     |      |
|--------|------|-----|------|
| 18,109 | 4,89 | 193 | 4,4  |
| 19,922 | 4,45 | 306 | 6,9  |
| 20,609 | 4,31 | 375 | 8,5  |
| 21,412 | 4,15 | 226 | 5,1  |
| 21,832 | 4,07 | 217 | 4,9  |
| 22,158 | 4,01 | 483 | 11   |
| 22,588 | 3,93 | 386 | 8,8  |
| 23,323 | 3,81 | 107 | 2,4  |
| 24,200 | 3,67 | 448 | 10,2 |
| 24,727 | 3,60 | 137 | 3,1  |
| 25,957 | 3,43 | 125 | 2,8  |
| 26,932 | 3,31 | 75  | 1,7  |
| 27,836 | 3,20 | 197 | 4,5  |
| 28,966 | 3,08 | 129 | 2,9  |
| 29,213 | 3,05 | 117 | 2,7  |

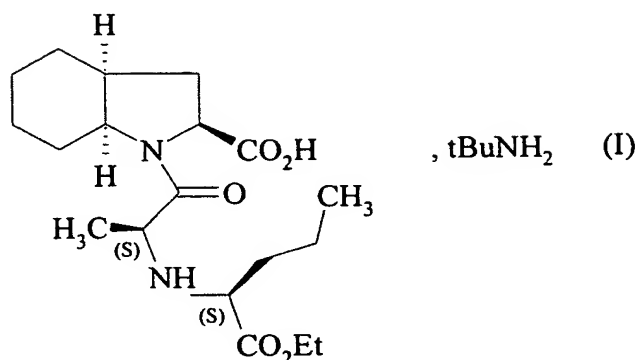
**EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 4 mg :

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| Composé de l'exemple 1 ..... | 4 g   |
| Hydroxypropylcellulose ..... | 2 g   |
| 5 Amidon de blé .....        | 10 g  |
| Lactose .....                | 100 g |
| Stéarate de magnésium .....  | 3 g   |
| Talc .....                   | 3 g   |

# REVENDECATIONS

1. Forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I) :



caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires d, d'angle de Bragg 2  $\theta$ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

| Angle 2 $\theta$<br>(°) | Distance inter-réticulaire d (Å) | Intensité | Intensité relative (%) |
|-------------------------|----------------------------------|-----------|------------------------|
| 7,680                   | 11,50                            | 390       | 8,8                    |
| 8,144                   | 10,85                            | 230       | 5,2                    |
| 9,037                   | 9,78                             | 4410      | 100                    |
| 10,947                  | 8,08                             | 182       | 4,1                    |
| 13,150                  | 6,73                             | 82        | 1,9                    |
| 13,687                  | 6,46                             | 83        | 1,9                    |
| 14,627                  | 6,05                             | 582       | 13,2                   |
| 15,412                  | 5,74                             | 770       | 17,5                   |
| 16,573                  | 5,34                             | 1115      | 25,3                   |
| 17,357                  | 5,10                             | 340       | 7,7                    |
| 18,109                  | 4,89                             | 193       | 4,4                    |
| 19,922                  | 4,45                             | 306       | 6,9                    |
| 20,609                  | 4,31                             | 375       | 8,5                    |
| 21,412                  | 4,15                             | 226       | 5,1                    |
| 21,832                  | 4,07                             | 217       | 4,9                    |
| 22,158                  | 4,01                             | 483       | 11                     |

|        |      |     |      |
|--------|------|-----|------|
| 22,588 | 3,93 | 386 | 8,8  |
| 23,323 | 3,81 | 107 | 2,4  |
| 24,200 | 3,67 | 448 | 10,2 |
| 24,727 | 3,60 | 137 | 3,1  |
| 25,957 | 3,43 | 125 | 2,8  |
| 26,932 | 3,31 | 75  | 1,7  |
| 27,836 | 3,20 | 197 | 4,5  |
| 28,966 | 3,08 | 129 | 2,9  |
| 29,213 | 3,05 | 117 | 2,7  |

2. Procédé de préparation de la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète.
- 5 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est comprise entre 70 et 90 g/l.
- 10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, puis jusqu'à température ambiante.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que la  
15 solution du composé de formule I dans l'acétate d'éthyle estensemencée pendant l'étape de refroidissement à une température comprise entre 76 et 65 °C
7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température

comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 6 et 8°C/h, puis jusqu'à température ambiante.

- 5      8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisé en ce que le sel de tert-butylamine du perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous forme de bâtonnets individualisés facilement filtrables.
9. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le composé selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
- 10      10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9 utile pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.
12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.
- 15      13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**